AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
(VORSTAND: PROF. DR. DIETRICH).

ÜBER MYELOM IM KINDLICHEN ALTER

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT ZU TÜBINGEN

VORGELEGT VON

KARL ZÄH
AUS HEIDENHEIM-BRENZ

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN 1931

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät Tübingen.

Dekan: Prof. Dr. *Haffner*.
Referent: Prof. Dr. *Dietrich*.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus
Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie.
Bd. 283. H. 2.

Über Myelom im kindlichen Alter.

Obwohl sich in letzter Zeit die Veröffentlichungen über Myelom gemehrt haben und das Wissen um diese Krankheit sich verdichtet hat, fehlt doch noch vieles zur Klärung ihrer Pathologie. Es sei daher im folgenden als ein Beitrag zur Ätiologie, Genese und Klassifikation des Myeloms über einen Fall berichtet, der insofern ganz aus der Reihe der bisher beschriebenen fällt, als er einen 6jährigen Knaben betrifft. Derselbe wurde etwas über 3 Wochen in der chirurgischen Universitätsklinik (Prof. Dr. *Kirschner*) in Tübingen behandelt und kam am 16. 4. 29 unter der klinischen Diagnose Spondylitis cervicalis (tuberculosa ?) im pathologischen Institut (Prof. Dr. *Dietrich*) zur Obduktion.

Aus der uns freundlichst überlassenen Krankengeschichte seien kurz folgende Angaben gemacht:

Anfang März 1929 Fall des Jungen auf dem Eise. Von dem Tag ab Klagen über Schmerzen in der Halswirbelsäule. Am 18. März in ärztliche Behandlung; Feststellung von Schmerzhaftigkeit bei Stauchung und seitlicher Drehbewegung des Kopfes. Am 25. März Aufnahme in die chirurgische Klinik. Kräftig entwickelter Knabe in gutem Ernährungszustand. Farbe frisch; an den inneren Organen kein krankhafter Befund nachweisbar. Kopf in Beugestellung versteift gehalten. Bei der Absicht sich umzusehen, wird die Halswirbelsäule nicht gedreht. Bei der Betastung links von der Mittellinie im Bereich der mittleren Halswirbelsäule Schmerzhaftigkeit. An derselben Stelle auch Schmerzgefühl bei Stauchung. Keine Vorwölbung. Linker Arm gar nicht beweglich wegen angeblicher Schmerzhaftigkeit. Daneben schlaffe Lähmung des Musculus deltoideus und Pectoralis major. Innervation des Unterarms unverändert. An den Beinen keine Störungen der Beweglichkeit und Empfindung nachweisbar. Seitliche Röntgenaufnahme: 3., 4. und 5. Halswirbel vorn angefressen, Abknickung mit nach vorn offenem Winkel. Absceßschatten nicht zu sehen. Im ganzen das Bild einer *tuberkulösen Spondylitis*. Allmählich Auftreten einer schlaffen Lähmung beider Extremitätenpaare, ihre Empfindlichkeit und ebenso Blasen- und Mastdarmfunktion den ganzen Krankheitsverlauf über ungestört. Später bestand beiderseits spastische Lähmung und Babinski. Am 15. April war die Atmung nur noch rein thorakal, der Kranke nahm fast keine Nahrung mehr zu sich und starb am 16. April 1^{30} Uhr infolge akuter Atemlähmung.

Leichenöffnung im pathologischen Institut am 16. 4. 11^{30} Uhr (Dr. *Katz*). (Auszug aus dem Befundbericht): Leiche in schlechtem Ernährungszustand. Unter der Pleura der *rechten Lunge* mehrere pfefferkorngroße, derbe, graugelbliche Knötchen verstreut, die sich fast wie Knorpel schneiden und weder Verkäsung noch Verkalkung zeigen. Hiluslymphknoten klein, unverändert, verlängertes Mark o. B.

Halswirbelsäule im ganzen herausgenommen. Auf der linken Seite in Höhe des 4.—5. Halswirbels eine bohnengroße, im Zerfall befindliche Erweichung, anscheinend zwischen Wirbelkörper und Muskulatur. Auf dem Sägeschnitt erscheint der 5. Halswirbel vollkommen zusammengepreßt. Von der beschriebenen Erweichung gelangt man mit der Sonde ohne Schwierigkeit bis zum Duralsack. Oberhalb dringen rote, zerfallene Massen (knochemarkähnlich) bis zum Duralsack vor. Ihre Herkunft ist nicht genau zu ersehen. Atlas und Epitropheus scheinbar frei. Abstrich des Zerfallsherdes ergibt keine Bakterien, keine Tuberkelbacillen. Wenig Leukocyten, sonst unbestimmte epithelähnliche Zellen.

Diagnose: Spondylitis im 4. und 5. Halswirbel durch Myelom. Kompression des Rückenmarks. Kleine Metastasen in der rechten Lunge.

Die *mikroskopische* Untersuchung wurde ausgeführt an sämtlichen Halswirbeln, den Dornfortsätzen des 4. und 5. Halswirbels und dem 1.. 4. und 7. Brustwirbel. Gefärbt wurden die Celloidinschnitte mit Hämatoxylin-Eosin, Hämatoxylin-Eosin-Azur II, Methylgrün-Pyronin *(Pappenheim)*, Kresylviolett, Kongorot, Methylviolett und Jod.

Dabei zeigen sich sämtliche Wirbelkörper pathologisch verändert, am stärksten die des 5., 6. und 7. Halswirbels. Die Dornfortsätze enthalten normales Knochenmark. Es seien im folgenden zur näheren Beschreibung der Befunde die mit Hämtoxylin-Eosin Azur II gefärbten Schnitte verwendet.

Der *1. Halswirbel* zeigt im Überblicksbild zentral gelegen normales Mark mit Fettlücken, Megakaryocyten und allen anderen vielgestaltigen myeloiden Zellen. Auffallend ist das häufige Vorkommen großer Zellen mit groben, eosinophilen Granulis und exzentrisch gelegenem, blassem, rundem Kern. In dem der Rinde benachbartem Gebiet verändert sich das Bild. Der feine Bau des Knochenmarks ist verloren, der für das myeloische Gewebe so bezeichnende außerordentliche Formenreichtum verschwunden, die Riesenzellen werden spärlicher, Fettlücken fehlen. Dafür auf einzelnen dichten Haufen vieleckge Zellen von einheitlichem Charakter mit wenig basophilem Zelleib und chromatinarmem, rundem, ovalem, gebuchtetem Kern. Gelegentlich 2—3 Kerne in einer Zelle. Auch dazwischen in dichter Aussaat die oben beschriebenen, großen, eosinophil gekörnten Zellen. Genau so oder sehr ähnlich der 2., 3. und 4. Halswirbel und die 3 Brustwirbel.

Das pathologische Gewebe sei am Beispiel des 7. Halswirbels beschrieben, da er im ganzen kein normales Knochenmark enthält und sehr wenig zerstört erscheint. Im Überblicksbild des Eosin-Azurpräparates fehlt der netzartige Bau des normalen Markes an allen Stellen. Alle Räume zwischen den spärlichen Knochenbälkchen sind erfüllt von einer Masse gleichartig erscheinender regellos, streifig, knotig angeordneter Zellen. Manchmal in kleinen Lücken eine hellblaugefärbte, teils homogen aussehende, teils wabige Masse. Die Knochenbälkchen färben sich blaßrot mit gelegentlichen, blaugrauen Streifen.

Das Immersionsbild zeigt ein Stroma aus spindeligen Zellen von gröberem Charakter als im normalen Mark. Einzeln und in Haufen liegen überall zerstreut rote Blutkörperchen. Sehr viele Capillaren mit rotem Blut und einigen spärlichen polymorphkernigen Leukocyten. Maschen des Gerüsts ausgefüllt von der eigentlichen Neubildung, deren Zellen sich in 3 Gruppen gliedern lassen.

1. Gruppe. Zellen mit wenig hellblaugrau gefärbtem Zelleib und exzentrisch gelegenem Kern. Ihre Größe sehr wechselnd, Form vieleckig, oft mit länglichen Ausläufern. Zellgrenzen sehr schwer erkennbar, manchmal fast wie verwischt. Zelleib ohne besondere Struktur. Kerne je nach ihrer Größe verschieden. Die kleinen kugelig, mit dichtem, dunkelblaugrau gefärbtem Chromatin wie vollgepfropft. Das Chromatin manchmal homogen (Pyknose ?), meist aber in kleinere und größere, miteinander durch feine Fäden verbundene und dadurch dem Ganzen netzartig-wabiges Gepräge verleihende Schollen gegliedert. Die größeren und manchmal ganz beträchtlich großen Kerne viel heller gefärbt, nie rund, meist eiförmig, gebuchtet,

selten mit spitzem Fortsatz, manchmal in mehrere Teile zerfallend, aber stets durch eine breite Brücke zusammenhängend (stets viel massiver als beim polymorphkernigen Leukocyten). Das Chromatin bildet feine Körnchen, die zu einem wabigen Bau verbunden sind. Manchmal erscheint der Kern wie eine Blase mit wenigen dünnen Chromatinstreifen.

Zweite Zellenart. Vorwiegend runde Zellen mit sich rosa-blauviolett färbenden Leib. Sie liegen manchmal vereinzelt, meist mehrere zusammen oder in näherer Umgebung gehäuft zwischen den zuerst beschriebenen Zellen. Größe sehr verschieden. Die kleinsten mit großem, rundem Kern, mit sehr dichtem Chromatin, umgeben von einem schmalen Protoplasmasaum. Zelleib ohne besondere Struktur. Die größeren Kerne meist rundoval; die Chromatinmasse in verhältnismäßig gleichmäßigen Schollen innerhalb und auf der Kernmembran verteilt; diese Schollen durch ein feines Fädchennetz miteinander verbunden. Selten fehlen zwei dunkelviolett gefärbte Kernkörperchen. Gelegentlich liegen zwei ganz gleiche Kerne in einer Zelle.

Als dritte Art liegen überall zwischen den beiden beschriebenen Zelltypen in verschieden dichter Aussaat die schon bei der Beschreibung des 1. Halswirbels erwähnten eosinophil-granulierten Zellen, die sich übrigens auch in dem Mark der beiden Dornfortsätze in gehäufter Anzahl finden. Sie besitzen sehr viel sich durchweg rosa färbendes Plasma. Der ganze Zellkörper erfüllt von groben, länglichen, dunkelrotgefärbten Körnern. Die Form der Zellen ist stets eiförmig. Zellgrenze etwas wellig. Der Kern stets exzentrisch, meist in dem spitzeren Pol der eiförmigen Zelle gelegen. Er ist durchweg annähernd rund, klein und meist blaß gefärbt. Sein Chromatin zeigt einen gewissen wabigen Bau. In einzelnen Zellen erscheinen die sonst scharf umschriebenen Körner verwaschen, was dem Cytoplasma ein grobscholliges Aussehen gibt.

In allen Schnitten liegt in Hohlräumen eine homogene Substanz, die sich mit Hämatoxylin-Eosin-Azur im gleichen Präparat meist rosa, manchmal violett bis hellblau färbt. Mit Hämatoxylin-Eosin färbt sie sich schwach rosaviolett. Selten besitzt diese Substanz einen wabig-faserigen Bau. Sie liegt vorwiegend in Bröckeln oder Fetzen zwischen dem Gewebe, läßt sich aber auch wie ein ganz feiner Schleier zwischen den Zellen nachweisen. Fast stets enthält sie die verschiedensten Zellen eingeschlossen. Am häufigsten ist sie im 6. Hals- und im 4. Brustwirbel nachzuweisen.

Zunächst lag der Verdacht nahe, es könnte sich um Amyloid handeln, das beim Myelom schon häufig gefunden wurde: in der Niere von *Weber, Jochmann* und *Schumm, Rosin* und *Buch;* in der Milz von *Weber* und *Schütz*; in der Zunge von *Parkes-Weber*; im Darm von *Hueter*; im Muskel von *Hueter* und *Weinberg* und *Schwarz*; in der Gefäßwand von *Wallgren* und *Zeehuisen.*

Die Untersuchung bestätigte diese Annahme jedoch nicht. Die Reaktion mit Jod blieb negativ; die Substanz färbte sich nicht spezifisch mit Kongorot und Methylviolett, dagegen sehr schön rotviolett mit Kresylviolett. Diese Färbung läßt auch oft innerhalb der Masse eine Wolkenbildung erkennen.

Ganz allgemein wäre diese Substanz wohl gleichzustellen der „homogenen blaßgraublauen Grundsubstanz", die *Froboese* bei Beschreibung seines Falles von Erythroplastenmyelom erwähnt. Ebenso beobachten *Pines* und *Pirogowa* Ausfällung einer hyalinähnlichen homogenen Gerinnungssubstanz in den Gewebslymphspalten des Knochenmarks („pathologische Stoffwechsel und Abbauprodukte").

Nach Durchsicht aller mit Amyloidablagerung einhergegangener Myelome und auf Grund seiner eigenen Erfahrungen und Untersuchungen über Amyloid und Eiweißstoffwechsel kommt *Magnus-Levy* zu dem Schluß, daß der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper, der nach seiner Ansicht im myeloischen Knochenmark gebildet wird, eine oder die Durchgangsstufe zwischen Serumeiweiß und Amyloid darstellt.

Die Methylgrün-Pyroninfärbung hatte, allerdings nach Formolhärtung und Entkalkung, ein negatives Ergebnis. Plasmazellen ließen sich nirgends nachweisen.

Die Knötchen, die auf der Pleura verstreut gefunden wurden, sind aus denselben Zellen aufgebaut wie das erkrankte Knochenmark.

Alles in allem scheinen die zuerst beschriebenen Zellen am meisten Ähnlichkeit zu haben mit *Schriddes* und *Nägelis* Myeloblasten, *Maximows* und *Ferratas* Hämocytoblasten. Der zweite Typ läßt sich mit *Maximows* polychromatophilen Erythroblasten, *Ferratas* und *Schriddes* Erythroblasten und *Nägelis* Pronormoblasten gleichstellen. Die dritte Art von Zellen sind gekörnte Myelocyten in ungewöhnlich großer Menge.

Einer besonderen Beschreibung bedarf noch der 5. Halswirbel, der, zusammengebrochen, die gesamten Krankheitserscheinungen auszulösen vermochte. An beiden Seitenwänden ist von Rinde keine Spur mehr vorhanden. Wo normalerweise die Spongiosa und der Knochenmarkshohlraum sich befinden, ist nur ein schmaler Spaltraum übrig geblieben. Darin liegen Knochenbälkchen und zerbröckelte Reste von solchen in Haufen, umgeben von dicht verschmolzenen Zellverbänden, die sich in allen Stadien der Nekrose befinden. Das Ganze ist durchtränkt von rotem Blut.

An einer Stelle liegt gewissermaßen in einem Hohlraum ein Gebilde, das aus vielen zusammengesinterten Knochenbälkchen und einer homogenen blaßblaurosa gefärbten, strukturlosen Substanz besteht, die den größten Teil ausmacht. Gewissermaßen verbacken werden diese Fetzen durch Zellhaufen und -stränge, die teilweise schon nekrotisch sind. An dem äußeren Periost hängen noch Reste jener in den Rückenmarkskanal eingebrochenen Zellkomplexe von breitem, gitterfaserigem Stroma durchzogen. In diesem Teil des pathologischen Gewebes lassen sich zahlreiche Kernteilungsfiguren nachweisen.

Unsere Beschreibung betrifft also eine primär multipel auftretende, dem Knochenmarksparenchym entsprechende Neubildung, die sämtliche Halswirbel und die Brustwirbel mindestens bis zum 7. befiel. Ein, vielleicht auch zwei Zelltypen des Knochenmarks führen zu fortschreitenden Veränderungen mit Verdrängung des normalen Gewebes. Corticalis und Spongiosa der Knochen werden verkleinert, so daß es zum Zusammenbruch des 5. Halswirbels kommt. Diese wuchernden Zellen lassen sich Myeloblasten (Hämocytoblasten) bzw. Erythroblasten zur Seite stellen. In den Wirbelkörpern liegt eine nicht näher zu bestimmende, eiweißähnliche Masse (deren weitere Untersuchung leider nicht möglich war, da die Präparate in Formol und Alkohol fixiert wurden). Auf der Pleura der rechten Lunge verstreut finden sich Metastasen von demselben Bau wie die veränderten Wirbelkörper.

Wir haben es demnach mit einer umschriebenen Neubildung des myeloischen Gewebes zu tun, die seit von *Rustizkys* Festlegung den Namen Myelom (klinisch *Kahler*sche Krankheit) trägt.

Unbedingt typisch am klinischen Verlauf ist das Zusammenbrechen eines Wirbelkörpers, die ungeheure Schmerzhaftigkeit, der rasche Verlauf, die schwere terminale Kachexie und die Unwirksamkeit jeglicher Behandlung. Leider fehlen zur Abrundung des Bildes der Harn- und Blutbefund.

Das weitaus Bemerkenswerteste unseres Falles ist das kindliche Alter des Patienten. An Hand von 131 Fällen (wobei die älteren, unsicheren unberücksichtigt sind) ist das Alter der an Myelom Gestorbenen (einschließlich unserer Beobachtung) in der beigebenenen Tabelle zusammengestellt. Aus ihr ergibt sich leicht, daß die größeren Zahlen ziemlich schroff

bei 40 beginnen und mit 65—70 abfallen. Der jüngste bisher beschriebene sichere Fall von Myelom ist der von *Nothnagel* mit 24 Jahren (♂). *Nothnagel* stellt zwar die Diagnose Lymphadenia ossium, aber sein Fall ist der Beschreibung nach sicher ein Myelom und wird auch von den späteren Verfassern immer zu diesen gerechnet. Der nächstjüngste ist ein Fall mit 26 Jahren (♀), der 1920 von *Klemperer* beschrieben wurde. Und der 3. und letzte, der unter der 30-Jahrgrenze liegt, ist ein Fall von 29 Jahren, den *Parkers-Weber* 1903 beschrieb.

	♂	♀	Zus.
1—10	3	—	3
11—20	—	—	—
21—30	2	1	3
31—40	6	5	11
41—45	12	6	18
46—50	11	9	20
51—55	14	6	20
56—60	14	4	18
61—65	12	10	22
66—70	8	5	13
71—80	2	—	2
81—90	—	1	1
	84	47	131

Als untere Altersgrenze hätten wir also bisher 24, als obere 86 Jahre (♀ Fall von *Pentmann*) zu betrachten. Das Durchschnittsalter liegt bei Männern zwischen 52 und 53, bei Frauen etwas höher, zwischen 54 und 55 Jahren. Während früher das Verhältnis der Anzahl der Männer zur Zahl der Frauen sich wie 2 : 1 verhielt, hat es sich in letzter Zeit etwas verschoben, d. h. es wurden in den letzten Jahren verhältnismäßig mehr Fälle von Frauen beschrieben als früher.

Die veröffentlichten Fälle von Knochenmarksgeschwülsten bei Kindern und auch Jugendlichen sind sehr selten. *Roman* beschreibt bei einem 2 Jahre alten Mädchen und einem 3jährigen Jungen primär multiple, im Knochenmark myelogen und wahrscheinlich auch periostal entstandene Wucherungen myeloblastischen Charakters, die nach seiner Ansicht als Systemerkrankung des myeloischen Gewebes im Skelet aufzufassen wären. Beteiligt war dabei auch ein Teil der Lymphknoten mit myeloider Umwandlung, aber ohne leukämisches Blutbild. Stets fand *Roman* Knochenneubildung bei seinen Geschwülsten, während jedes Myelom (mit Ausnahme von 2 Fällen, die anscheinend vollständig ausheilten und von *Thomas* und *Ritter* beschrieben sind, jedoch ohne pathologisch-anatomischen Befund) mit Knochenabbau einhergeht. Und *Roman* kommt zu dem Schluß: „Sie (die Geschwülste) können weder als einfache hyperplastische Prozesse angesehen werden noch als gewöhnliche Myelome im Sinne einer gutartigen, homoiotypischen Neubildung, sondern müssen als maligne Geschwülste mit mangelhafter Gewebsreife, also als Sarkome

bezeichnet werden." Ebenso beschreibt *Ernst Slavik* multiple, primäre, myelogene Neubildungen der Knochen bei einem 8 Monate alten Säugling. Er stellt seinen Fall den von *Roman* beschriebenen zur Seite. Bei einem 10 Monate alten Knaben beschreibt *Wehland* ein subperiostales Gewächs des linken Schläfenbeins. Bei der Sektion fanden sich ausgedehnte intrakranielle, extradurale Gewächse am rechten Stirnbein und auf der Schädelbasis, in allen inneren Organen Metastasen. Histologisch handelte es sich um ein Rundzellensarkom.

Harrenstein berichtet von einer eigentümlichen Krankheit der Wirbelsäule beim Kind, „die bis herunter dem Bild der tuberkulösen Spondylitis verborgen blieb", an Hand von 2 Fällen von 6 und 7 Jahren. Beide Male blieb die Erkrankung auf einem Wirbel beschränkt, führte zu einem kleinen Gibbus, zeigte aber nie Kompressionserscheinungen, nie Absceßbildung und heilte stets aus. Er erwähnt noch 2 ähnliche von *Calvé* veröffentlichte Fälle von $2^1/_2$ und 7 Jahren. Ob hier Fälle ähnlich dem unseren vorlagen, die nur nicht fortschritten, bleibt dahingestellt, da eine anatomische Untersuchung nicht vorliegt.

Ferner sind als medullär lokalisierte lymphatische Leukämie 3 Fälle beschrieben: einer von *Senator* bei einem 13jährigen Mädchen, der 2. von *Domarus* bei einem 6jährigen Knaben und der 3. von *Rubinstein* bei einem 16jährigen Arbeiter.

Dem Myelom am nächsten kommt noch ein Fall von *Versé* (16jähriger Kaufmannslehrling). Hier zeigte sich das Knochengewebe verdünnt, an Stelle des Markes ein hämorrhagisches succulentes Gewebe. Histologisch war eine Wucherung sämtlicher Zellen des Knochenmarkgewebes unverkennbar. Der Kranke hatte ein leukämisches Blutbild. Doch hält es Verfasser nicht für angängig, seinen Fall direkt als Myelom oder als myelogenes Sarkom anzusprechen, sondern er bezeichnet ihn als „diffuse, myelomartige, destruierende Markgewebswucherung".

Ich betone ausdrücklich, daß offenbar dieser letzte Fall, die beiden Fälle von *Roman* sowie ein 4., der mir leider im Original nicht zugänglich war, von *Isaac* in einer Statistik zu den echten Myelomen gerechnet werden.

Dieser 4. Fall (von *de Elizabalde* und *Llambias* veröffentlicht) scheint nach einem Referat von *Kaufmann* in der Tat ein echtes Myelom bei einem 5jährigen Knaben gewesen zu sein. Klinisch zeigte er eine schlaffe Lähmung der Beine bedingt durch eine Wirbelsäulenneubildung. Später kam dazu Exopthalmus, den eine Geschwulst des Stirnbeins veranlaßte. Es bestand eine relative und absolute Lymphocytose im Blut. Die Wa.R. war positiv. In der rechten Nebenniere fanden sich Metastasen.

Neuerdings berichtete *P. Jacoby* über einen weiteren Fall, der zu den Myelomen des Kindesalters zu rechnen ist. Bei einem 8jährigen Kind zeigten Röntgenstrahlen alle Wirbelkörper, besonders die der Lendenwirbelsäule verändert. Sie waren meist bikonkav abgeplattet, kalkarm, fast strukturlos. Tod nach 9 Monaten. Bei der Sektion bestanden die

Wirbelkörper aus einer papierdünnen Corticalis und einer weichen roten Masse, anscheinend ohne Knochenbälkchen.

Mikroskopischer Befund. Myelom (ohne nähere Angaben). Die Sektion zeigte, daß die Gestalt der Wirbelkörper und die Tatsache, daß die Zwischenwirbelscheiben zum Teil breiter als die Wirbelkörper waren, darauf beruhten, daß die Zwischenwirbelscheiben sich infolge der Weichheit der Wirbel ausdehnen und so die Wirbel platt drücken konnten.

Danach hätten wir also mit unserem Fall zusammen 3 Beobachtungen von Myelom im kindlichen Alter, ja unterhalb von 24 Jahren überhaupt.

Völlig ungeklärt ist bis heute die Ätiologie des Myeloms. Indes spielte von jeher das Trauma in dem Schriftum eine wichtige Rolle. Daneben scheint die Erblichkeit von gewisser Bedeutung zu sein: *Kalischer* beschreibt ein Myelom bei einer Frau, deren eine Tochter (3 andere sind gesund) an perniziöser Anämie starb. Ebenso weist *Hoffmann* auf einen Fall von Perniciosa innerhalb der Familie seines Patienten hin. Ganz abgesehen davon, daß der Patient für jede Erkrankung, die er an seinem Körper entdeckt, eine Einwirkung von außen als Ursache zu finden sucht, stehen auch manche Forscher auf dem Standpunkt, daß sich dem Trauma für die Entstehung des Myeloms eine ursächliche Bedeutung nicht absprechen läßt. Bei *Winkler, Ewald, Gluzinski* und *Reichenstein, v. Rostoski, Abderhalden, Hoffmann, Held, Simmonds, Schennan* und *Weiß* finden sich Angaben über vorhergegangene Traumen. Besonders *Wegelin* hält an Hand von 3 Fällen eine traumatische Entstehung für äußerst wahrscheinlich. Das Trauma wäre dann der Reiz, der die Entstehung eines Myeloms bei einer schon vorher bestehenden besonderen Veranlagung des Knochenmarks auslöst.

Zu achten ist hier freilich besonders auch auf den Zeitabstand zwischen Traumawirkung und Auftreten der ersten Krankheitssymptome.

Prof. Dr. *Dietrich* gab bei einem Myelomfall, bei dem unmittelbar anschließend an ein Ausgleiten auf der Treppe, das offenbar den Zusammenbruch eines Wirbelkörpers veranlaßte, Schmerzen auftraten, folgendes Gutachten ab: „Es besteht nur die Möglichkeit, daß durch den Unfall, der die schon erkrankte und in ihrer Festigkeit verminderte Wirbelsäule traf, der Zusammenbruch früher eintrat als es sonst geschehen wäre und daß durch Verminderung der Widerstände der tödliche Verlauf eine Beschleunigung erfuhr. Denn nach allen Erfahrungen sind die Anfänge der Erkrankung auf mehr als ein halbes Jahr vor dem tödlichen Ausgang anzusetzen."

Und auch bei dem vorliegenden Fall darf man doch wohl mit Sicherheit annehmen, das bei dem Sturz auf dem Eise der schon vorher veränderte, vor allem seiner Rinde und des spongiösen Stützgerüstes beraubte 5. Halswirbel zusammenbrach. Sonst müßte man doch bei Kindern, bei denen ein derartiges Hinfallen ja zu den Alltäglichkeiten gehört — eine gewisse Disposition vorausgesetzt — schon öfters das Auftreten

eines Myeloms beobachtet haben. Außerdem hätte das spätere Zusammenbrechen des Wirbels doch wohl zu plötzlichen Schmerzen führen müssen, von denen die Krankengeschichte nichts erwähnt.

Dieses Trauma hat nun in diesem Falle eine besondere Bedeutung dadurch erlangt, daß es infolge seiner Lokalisation schwere Symptome von seiten des Rückenmarks auszulösen vermochte. Jedoch sind solche Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems, teilweise durch Kompression, teilweise nach Ansicht mancher Forscher durch gleichzeitige oder sekundäre toxische Prozesse *(Kalischer)* bedingt, schon sehr häufig beobachtet worden: von *Stokvis-Kühne, Kudrewetzky, Senator-Rosin-Süßmann* (1 Fall), *Winkler, Bozzolo, Bender, Hamburger* (Fall 1) *Wright, Ellinger, Nonne, Levisohn* und *Flemming, Müller, Arnold, Seegelken, Buchstab* und *Schaposchnikow, Ghon, Gaube, Kreuzer, Stone, Kalischer* und *Pines* und *Pirogowa.* Eine Zusammenfassung dieser Fälle findet sich bei den zuletzt genannten Verfassern. Bezeichnend ist, daß degenerative Strangerkrankungen und solche, wie sie bei der perniziösen Anämie im Rückenmark vorkommen, beim Myelom bis heute nicht beobachtet sind. Auch in unserem Fall ließ sich auf Schnitten im Rückenmark kein pathologischer Befund erheben.

Einzugehen wäre noch auf die Metastasen in der Lunge. Schon immer gehen die Ansichten auseinander, ob das Myelom echte Metastasen machen kann oder nicht. Denn, man kann ruhig sagen, es geht hier um den Begriff des Myeloms. Und es wurde immer wieder myelomatöses Gewebe in allen möglichen Organen nachgewiesen: in Lymphknoten von *Arnold, Christian, Funkenstein, Scheele* und *Herxheimer, Harbitz, Sternberg, Parkes-Weber, Charles* und *Sanguinetti, Nothnagel, Runeberg* und *Frykberg*; in der Milz von *Aschoff, Arnold, Madsen, Mieremet, Ellinger, Harbitz* (Fall 11), *Saltykow, Nothnagel, Sternberg, Frykberg* und *Norris;* in der Leber von *Hoffmann, Kudrewetzky, Mieremet, Scheele* und *Herxheimer, Schennan, Madsen, Arnold, Sternberg, Lubarsch, Norris* und *Frykberg*; in der Niere von *Lubarsch, Grawitz, Fränkel* und *Frykberg*; in einer Gaumenmandel von *Schulz* und *Greibisch*; in der Schilddrüse von *Funkenstein*; in den Nebennieren von *Bechtold* und *Elizabalde*; im Hoden von *M. B. Schmidt*; im Eierstock von *Fränkel* und *Herrick* und *Hektoen*; in den Gehirnhäuten von *Kudrewetzky*; in der Magenserosa von *Glaus*; in der *Haut* von *Greibisch.* Angaben über Lungenmetastasen bei *Wieland* sind unrichtig, denn er gibt nur an: „Die Geschwulstmassen wucherten mehrfach in die umgebenden Weichteile hinein". *Hammer* hatte Metastasen im Brustfell und Gehirnhäuten, aber man kann seinen Fall nur mit einem sehr weiten Gewissen zu den echten Myelomen rechnen.

Man hat bei anderen pathologischen Zuständen (Leukämien) lokale Myelopoese gefunden und diese Befunde durch Versuche gestützt: in der sklerotisierten Aortenwand *(Bunting),* im Stroma von Krebsen *(Weill, Vasilin),* in gutartigen Geschwülsten *(Weill),* besonders häufig

in den Nebennieren *(Gierke)*, im Nierenbecken *(Mandelstamm)* — in Milz, Leber und Lymphknoten. Es handelt sich dabei um myeolides Gewebe, das aus Gefäßwandzellen bzw. Endothelien herauswächst, wobei man unter Endothel sowohl das Endothel der gewöhnlichen Gefäße als auch die Histiocyten der Sinuswände in Milz, Leber oder Nebennieren zu verstehen hat. Aus diesen Befunden heraus entstand die Auffassung der Krankheit als Systemerkrankung.

Betrachtet man das Myelom als Systemerkrankung, so ist es wohl verständlich, daß jene myeloiden, in anderen Geweben und Organen verstreuten Zellverbände früher oder später von der Wucherung befallen werden. Diese Ansicht ist übrigens gar nicht so gefestigt, denn erst in letzten Jahren (24) hat *Walthard* ein Myelom beschrieben, das dauernd streng auf zwei Wirbelkörper beschränkt blieb. Es zeigte infiltratives Wachstum wie ein bösartiges Gewächs. Und *Pentmann* berichtet von circumscripter und auf den Schädel beschränkter Lokalisation bei multiplem Myelom, was ihm den Charakter einer echten Geschwulst verlieh.

Andererseits könnten aber auch bei einer Systemerkrankung die veränderten Zellen nach Art der Zellen bösartiger Gewächse verschleppt werden (z. B. in die Lunge) und dort echte Metastasen machen. *Lubarsch* bezeichnet seinen Befund in Leber und Niere seines Falles als Pseudometastasen, während *Ribbert* in seinem Fall einen Tumor nach dem anderen im Knochen entstehen sah und von einer echten Metastasenbildung überzeugt ist. In einem von *Kreuzer* beschriebenen Fall fanden sich unabhängig vom Sitz des Myeloms im 4. und 5. Dorsalsegment ohne ununterbrochene Fortpflanzung multiple, herdförmige, nicht systematische Degenerationen in der weißen Substanz der Pyramidenseiten- und -hinterstränge, die nach seiner Ansicht auf toxische Fernwirkung des Myeloms und ihres toxischen Agens zurückzuführen und nicht als echte Metastasenbildungen anzusehen sind.

So ist die Klassifikation des Myeloms heute unklar und wir sind überzeugt, daß rein morphologisches Studium zu einer Klärung der Frage, ob Systemerkrankung oder Geschwulst nicht führen kann. Die Präparate können stets für beide Auffassungen ausgelegt werden. Wir werden also für unseren Fall, der lediglich morphologisch untersucht wurde, eine Entscheidung über den Charakter der Myelome im allgemeinen nicht treffen können und möchten auch unsere Metastasen in diesem Sinne verstanden wissen.

Zusammenfassung:

Myelom bei einem 6jährigen Knaben mit myelomatösen Herden in der Lunge und klinischen Verlauf einer Spondylitis tuberculosa. Histologisch handelt es sich um ein myeloblastisches Myelom mit gelegentlichen Erythroblastenherden. Es ist der 3. Fall von echtem Myelom des Kindesalters, der im Weltschrifttum, der 1., der in der deutschen Literatur beschrieben wird.

Schrifttum:

Abderhalden u. *Rostoski:* Beitrag zur Kenntnis des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers. Z. physiol. Chem. **46** (1905). — *Arnold:* Drei Fälle von primärem Sarkom des Schädels. Virchows Arch. **57**. — *Aschoff:* Ein Fall von Myelom. Münch. med. Wschr. **1906**. — *Bechtold:* Über das multiple Myelom. Inaug.-Diss. Würzburg 1902. — *Bender:* Über ein periostales Rundzellensarkom und ein Myelom mit Kalkmetastasen. Dtsch. Z. Chir. **63** (1905). — *Bozzolo:* Sulla malattia di *Kahler*. Clin. med. ital. **1898**. Ref. Ref. Zbl. med. Wiss. **36** (1898). — *Buch:* Ein Fall von multipler primärer Sarkomatose des Knochenmarks und eine eigentümliche Affektion der 4 großen Gelenke. Inaug.-Diss. Halle 1873. — *Buchstab* u. *Schaposchnikow:* Über multiple Myelome des Rippenskeletes, verbunden mit typischer Albumosurie. Ref. Zbl. Path. **10** (1899). — *Charles* u. *Sanguinetti:* Multiple myeloma of 6 cases. Brit. med. J. **1907**. — *Christian:* Multiple myeloma. Journ. of exper. Med. **9** (1907). *Domarus:* Über die Beziehungen der Leukämien zu den malignen Neoplasmen. Fol. haemat. Arch. (Lpz.) **13**. — *De Elizabalde* u. *J. Llambias:* Multiple Myelome bei einem 5jährigen Knaben. Ref. Zbl. ges. inn. Med. **9** (1928). — *Ewald:* Ein chirurgisch interessanter Fall von Myelom. Wien. klin. Wschr. **1897**. — *Ferrata:* Über die Klassifizierung der Leukocyten im Blut. Fol. haemat. (Lpz.) **5** (1908). — *Fraenkel:* Über die sog. Pseudoleukämie. Verh. dtsch. path. Ges. **15** (1912). — *Froboese:* Ein neuer Fall von multiplem Myelom (Erytroblastom) mit Kalkmetastasen in Lungen, Nieren und der Uterusschleimhaut. Virchows Arch. **222** (1916). — *Frykberg:* Hygiea (Stockh.) **16**, 17 (1925). — *Funkenstein:* Ein Fall von mult. Myelom. Inaug.-Diss. Straßburg 1900. — *Gaube:* Ein Fall von mult. Myelom unter dem Bilde einer Querschnittsmyelitis. Med. Klin. **7** (1925). — *Ghon:* Kompressionsmyelitis durch ein Myelom. Ver. Ärzte Prag **24**. — *Glauss:* Über multiples Myelocytom mit eigenartigen, z. T. krystallähnlichen Zelleinschlüssen, kombiniert mit Blastolyse und ausgedehnter Amyloidoseerkrankung. Virchows Arch. **223** (1917). — *Gluzinski* u. *Reichenstein:* Myeloma und Leucaemia lymphatica plasmocellularis. Wien. klin. Wschr. **1906**. — *Grawitz:* Maligne Osteomyelitis und sarkomatöse Erkrankungen des Knochensystems als Befund bei Fällen von perniciöser Anämie. Virchows Arch. **76** (1879). — *Hamburger:* Two exemples of *Bence-Jones* Albumosuria associated with multiple myeloma. Hopkins Hosp. Bull. **38** (1901). — *Hammer:* Primäre sarkomatöse Ostitis mit chronischem Rückfallfieber. Virchows Arch. **137** (1899). *Harbitz:* Multiple primare swulster i bensystemat (Myelosarkomer). Zit. nach *Wallgren*. — *Harrenstein:* Z. orthop. Chir. **48**, 1. — *Held:* Beitrag zur traumatischen Entstehung von Tumoren im Anschluß an einen Fall von mult. Myelom. Inaug.-Diss. München 1902. — *Herrick* u. *Hektoen:* Myelome: report of a case. Med. News **1894**. — *Hirschfeld:* Über die multiplen Myelome. Fol. haemat. (Lpz.) **9** (1910). Lit. Zur Kenntnis der primären multiplen Geschwulstbildungen des Knochenmarkes. Fol. haemat. (Lpz.) **27** (1922). — *Hoffmann:* Über das Myelom, mit besonderer Berücksichtigung des malignen Plasmoms. Zugleich ein Beitrag zur Plasmazellenfrage. Beitr. Path. Anat. **35** (1903). — *Huetter:* Ungewöhnliche Lokalisation der Amyloidsubstanz bei einem Fall von multiplem Myelom. Beitr. path. Anat. **49** (1910). — *Jacoby, P.:* Myelomatosis in a child of 8 years. Acta radiol. (Stockh.) **2**, 224 (1930). *Jochmann* u. *Schumm:* Zur Kenntnis der sog. *Kahler*schen Krankheit. Z. klin. Med. **46** (1901). — *Isaac:* Die multiplen Myelome. Erg. Chir. **14** (1921). Lit. — *Kahler:* Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Wien. med. Wschr. **1889**. — *Kalischer:* Ein Fall von Ausscheidung des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers durch den Urin bei Rippenmyelom. Dtsch. med. Wschr. **1901**, Nr 4. — *Klemperer:* Über das lymphoblastische und das plasmozelluläre Myelom. Beitr. path. Anat. **67** (1920). — *Kreuzer:* Plasmozelluläres Myelom mit multipler, teilweise hämorrhag. Herd-Myelose der med. Spinalis. Dtsch. Zbl. Nervenheilk. **90**, 4, 5 (1926). — *Kudrewetzky:* Zur Lehre von der durch Wirbelsäulentumoren bedingten Kompressions-

erkrankung des Rückenmarks. Z. Heilk. **13** (1892). — *Lubarsch:* Zur Myelomfrage. Virchows Arch. **184** (1906). — *Madsen:* Med. Rev. **35** (1918), zit. nach *Wallgren.* — *Magnus-Levy: Bence-Jones*-Eiweiß und Amyloid. Z. klin. Med. **1931**, H. 3/4, 116; Multiple Myelome. Dtsch. med. Wschr. **1931**, H. 17/18. — *Maximow:* Bindegewebe und blutbildende Gewebe. Handbuch der mikroskopischen Anatomie der Menschen. Bd. 2, S. 1, 1927. — *Mieremet:* Über „Systemerkrankung" und Tumorbildung der blutbereitenden Organe. Virchows Arch. **219** (1915). — *Müller:* Ugeskr. Laeg. (dän.) **4** (1924). — *Nonne:* Zur Klinik der Myelomerkrankung der Wirbelsäule. Neur. Zbl. **40** (1921). — *Norris:* Fall von multiplem Myelom. Proc. N. Y. path. Soc. **1906**. — *Nothnagel:* Lymphadenomia ossium. Festschrift. für *R. Virchow* 1891. — *Parkes-Weber:* Med. chir. trans. **1903**. — *Pentmann:* Beitr. zu den multiplen Myelomen. Virchows Arch. **258** (1925). — *Pines* u. *Pirogowa:* Über die multiplen Myelome und das Nervensystem. Arch. f. Psychiatr. **84** (1928). Lit. — *Ribbert:* Über das Myelom. Zbl. Path. **15** (1904). — *Ritter:* Über multiple Myelome. Virchows Arch. **229** (1921). — *Roman:* Zur Kenntnis der primären Tumoren des Knochenmarks. Beitr. path. Anat. **52** (1912). — *Rosin:* Über einen eigenartigen Eiweißkörper im Harn und seine diagnostische Bedeutung. Berl. klin. Wschr. **1897**. — *Rubinstein:* Z. klin. Med. **61** (1907). Zit nach *Wallgren.* — *Runeberg:* Ein Fall von medulärer Pseudoleukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **33** (1883). — *v. Rustitzky:* Multiples Myelom. Dtsch. Z. Chir. **3** (1873). — *Saltykow:* Beitr. zur Kenntnis des Myeloms. Virchows Arch. **173** (1903). — *Scheele* u. *Herxheimer:* Über einen Fall von multiplem Myelom (sog. *Kahler*sche Krankheit). Z. klin. Med. **54** (1904). — *Schmidt, M. B.:* Multiples Myelom. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1908**. — *Schridde:* Die embryonale Blutbildung. Zbl. **20** (1909). — *Schütz:* Fall von multiplem Myelom mit *Bence-Jones*scher Albuminurie und Metastase. Dtsch. Arch. klin. Med. **113** (1914). — *Seegelken:* Über multiples Myelom und Stoffwechseluntersuchungen bei demselben. Dtsch. Arch. klin. Med. **57** (1897). — *Senator:* Asthenische Lähmung, Albumosurie und multiples Myelom. Berl. klin. Wschr. **1899**. — *Shennan:* Multiple Myeloma and its association with *Bence-Jones*albumose in the urine. Edinburgh med. J. **10** (1913). — *Simmonds:* Über multiples Myelom. Münch. med. Wschr. **1906**. Über sog. multiple Myelome. Münch. med. Wschr. **1911**. — *Sternberg:* Beitr. zur Myelomfrage. Verh. dtsch. path. Ges. **6** (1903). — Zur Kenntnis des Myeloms. Z. Heilk. **24** (1904). — *Stone:* Multiple Myelomater. Amer. J. Roentgenol. **12**, 6 (1921). — *Stokvis-Kühne:* Over hemalbumose. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **23** (1891). — *Süßmann:* Über einen Fall von multipler Myelombildung, verbunden mit hochgradiger Albumosurie. Inaug.-Diss. Leipzig 1897. — *Versé:* Über Plasmocytom und myelomartige Wucherungen des Knochenmarkes. Verh. dtsch. path. Ges. **15** (1912). — *Wallgren:* Untersuchungen über die Myelomkrankheit. Uppsala Läk.för. Förh. **1920**. Lit. — Über die Natur der Myelomzellen. Virchows Arch. **232** (1921). — *Walthard:* Circumscriptes myelogenes Plasmocytom der Wirbelsäule. Schweiz. med. Wschr. **37** (1927). — *Weber:* Multiple myeloma (Myelomatosis) with *Bence-Jones* proteidin in the urine. J. of Path. **9** (1903). — *Wegelin:* Multiple Myelome nach Trauma. Schweiz. med. Wschr. **37** (1927). — *Wehland:* Ein seltener Fall von diffusem doppelseitigem Nierensarkom. Inaug.-Diss. Tübingen 1895. — *Weinberg* u. *Schwarz:* Die Klinik und pathologische Anatomie des multiplen Myeloms. Virchows Arch. **227**, Beih. (1920). — *Weiß:* Über einen Fall von Myelom des Darmbeins mit Metastasenbildung. Inaug.-Diss. München 1905. — *Wieland:* Primär multiple Sarkome der Knochen. Inaug.-Diss. Basel 1893. — Studien über das primär multipel auftretende Lymphosarkom der Knochen. Virchows Arch. **166** (1901). — *Winkler:* Das Myelom in anatomischer und klinischer Beziehung. Virchows Arch. **161** (1900). — *Wright:* A case of multiple myeloma. Hopkins Hosp. Rep. **9** (1900). — *Zeehuisen:* Nederl. Tijdschr. Geneesk. **24** (1893). Zit. nach *Wallgren.*

Es ist mir ein Bedürfnis, auch an dieser Stelle Herrn Professor Dr. *A. Dietrich* für die gütige Überlassung von Thema und Material, sowie für seine allezeit freundliche persönliche Anleitung und Herrn Privatdozent Dr. *M. Nordmann* für manchen guten Rat meinen herzlichsten Dank abzustatten.

Lebenslauf.

Geboren den 4. März in Heidenheim an der Brenz, besuchte ich seit Herbst 1914 die Elementarschule und anschließend das Realgymnasium meiner Heimatstadt. Im Frühjahr 1922 trat ich nach bestandenem Landesexamen in das Ev. theol. Seminar in Schöntal ein. Frühjahr 1926 bestand ich die Reifeprüfung im Seminar Urach. Anschließend studierte ich 4 Semester in Tübingen, wo ich Frühjahr 1928 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Das nächste Semester verbrachte ich in Königsberg, das 6. und 7. in Innsbruck und studierte dann wieder bis Frühjahr 1931 in Tübingen. Daselbst bestand ich am 2. Juli 1931 das medizinische Staatsexamen.

Karl Zäh.